

⑤

Int. Cl. 2:

⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**C 07 C 131/02**

C 07 C 65/20

C 07 C 129/12

A 61 K 31/19

**DE 28 14 556 A 1**

⑪

## **Offenlegungsschrift 28 14 556**

⑫

Aktenzeichen:

P 28 14 556.4

⑬

Anmeldetag:

4. 4. 78

⑭

Offenlegungstag:

12. 10. 78

⑯

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑯

5. 4. 77 Japan 38906-77

5. 4. 77 Japan 38907-77

10. 6. 77 Japan 68468-77

⑯

Bezeichnung: Substituierte Phenylessigsäurederivate und Verfahren zu deren Herstellung

⑰

Anmelder: Sankyo Co., Ltd., Tokio

⑲

Vertreter: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑳

Erfinder: Terada, Atsusuke; Wachi, Kazuyuki; Misaka, Eiichi; Tokio

**BEST AVAILABLE COPY**

**DE 28 14 556 A 1**

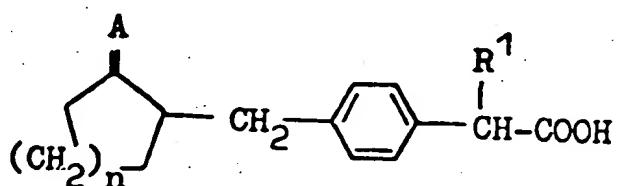
Case FP-7801-2

14/90/Si

P a t e n t a n s p r ü c h e

1.

Phenylsuccinates der Formel



worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet, A eine Oxo- oder Hydroxyiminogruppe bedeutet und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt sowie deren pharmazeutisch annehmbare nicht-toxische Salze.

2.

Phenylsuccinates gemäß Anspruch 1, worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

3.

Phenylsuccinates gemäß Anspruch 1, worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet.

4.

Phenylsuccinates gemäß Anspruch 1, worin  $\text{R}^1$  eine Methylgruppe bedeutet.

5.

Phenylsuccinates gemäß Anspruch 1, wo-

rin n 1 oder 2 ist.

6. Phenylessigsäurederivate gemäß Anspruch 1, wo-  
rin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet  
und n 1 oder 2 ist.

7. Phenylessigsäurederivate gemäß Anspruch 1, wo-  
rin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet und n 1 oder 2 ist.

8. Phenylessigsäurederivate gemäß Anspruch 1, wo-  
rin R<sup>1</sup> eine Methylgruppe bedeutet und n 1 oder 2 ist.

9. 4-(2-Oxocyclopantan-1-yl-methyl)-phenylessig-  
säure.

10. 4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessig-  
säure.

11. 2-[4-(2-Oxocyclopantan-1-yl-methyl)-phenyl]-  
propionsäure.

12. 2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-pro-  
pionsäure.

13. 4-(2-Hydroxyiminocyclopantan-1-yl-methyl)-  
phenylessigsäure.

14. 4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phe-  
nylessigsäure.

15. 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopantan-1-yl-methyl)-  
phenyl]-propionsäure.

16. 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-  
phenyl]-propionsäure.

17. L-Argininsalz der 2-[4-(2-Oxocyclopantan-1-yl-

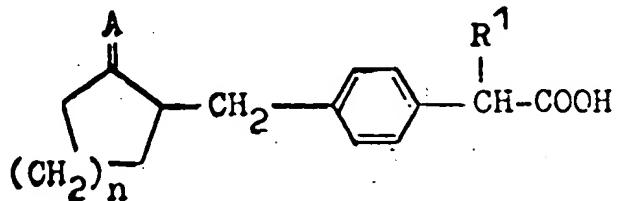
methyl)-phenyl]-propionsäure.

18. L-Argininsalz der 2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure.

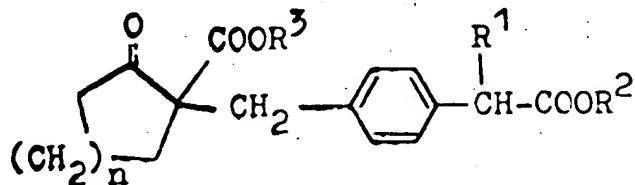
19. L-Argininsalz der 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure.

20. L-Argininsalz der 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure.

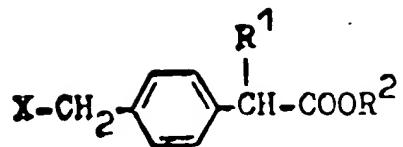
21. Verfahren zur Herstellung von Phenylessigsäure-derivaten der Formel



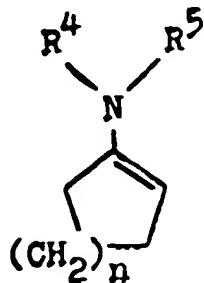
worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet, A eine Oxo- oder Hydroxyiminogruppe bedeutet und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren nicht-toxischen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man, wenn A eine Oxogruppe bedeutet, (a) eine Verbindung der Formel



worin  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt, hydrolysiert und decarboxyliert,  
oder (b) eine Verbindung der Formel

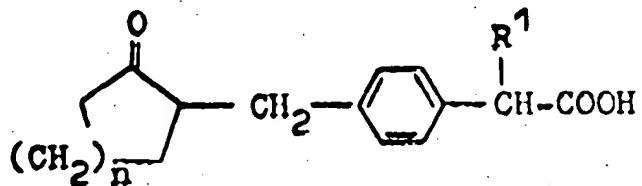


worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogenatomen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

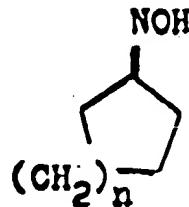


worin n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  eine Niedrigalkylgruppe bedeuten, oder  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cyclische Aminogruppe darstellen, umsetzt und das erhaltene Produkt hydrolysiert und

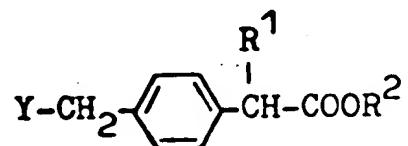
wenn A eine Hydroxyiminogruppe darstellt, (c) eine Verbindung der Formel



worin  $\text{R}^1$  und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Hydroxylamin oder mit einem Hydroxylaminsalz in Anwesenheit einer Base umsetzt, oder (d) eine Verbindung der Formel



worin n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Organolithiumverbindung umsetzt und die erhaltene Dilithium-hydroxyiminoverbindung mit einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein Halogenatom oder einen Rest einer Sulfonsäure bedeutet, umsetzt und dann das erhaltene Produkt hydrolysiert.

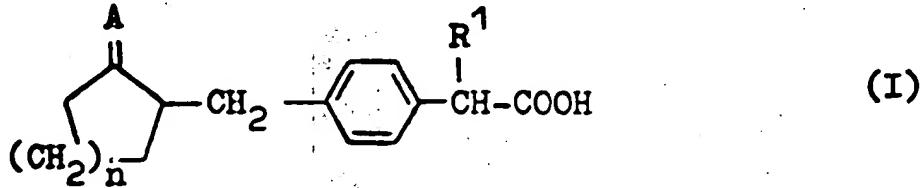
22. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer Inflammation bei Säugern, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen inerten pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine antiinflammatorisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß Anspruch 1 enthält.

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokio/Japan

Substituierte Phenylessigsäurederivate und Verfahren zu deren  
Herstellung

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue substituierte Phenylessigsäurederivate, die als antiinflammatorische Mittel verwendbar sind und Verfahren zu deren Herstellung. Inbesondere betrifft die Erfindung neue substituierte Phenylessigsäurederivate der Formel



worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeutet, A eine Oxogruppe oder Hydroxyiminogruppe darstellt und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare nicht-toxische Salze.

In der vorstehenden Formel (I) ist R<sup>1</sup> vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Iso-propyl, n-Butyl und Isobutyl. Bevorzugtere Verbindungen sind diejenigen, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet und n 1 oder 2 ist. Die bevorzugten Verbin-

dungen sind diejenigen, worin R<sup>1</sup> eine Methylgruppe bedeutet und n 1 oder 2 ist.

Die substituierten Phenylessigsäurederivate der Formel (I) können in pharmazeutisch annehmbare Salze übergeführt werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen das Salz eines Alkalimetalls oder Erdalkalimetalls, wie Natrium oder Calcium; das Aluminiumsalz; das Ammoniumsalz; das Salz einer organischen Base, wie Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Dibenzylamin, Morpholin, Piperidin oder N-Äthylpiperidin; oder das Salz einer basischen Aminosäure, wie Lysin oder Arginin.

Aufgrund der Anwesenheit eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms bzw. von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bestehen bei der Verbindung der Formel (I) optische Isomere. Wenn demgemäß die Verbindungen der Formel I in Form einer Mischung der optischen Isomeren erhalten werden, so kann jedes der Isomeren als solches unter Verwendung herkömmlicher optischer Trennmethoden erhalten werden. Weiterhin existieren aufgrund der Anwesenheit einer Hydroxyiminogruppe geometrisch isomere Syn- und Antiformen bei den Verbindungen der Formel (I), worin A eine Hydroxyiminogruppe bedeutet. Wenn demgemäß die Verbindungen der Formel (I) in Form einer Mischung dieser Isomeren erhalten werden, kann jedes der Isomeren als solches unter Verwendung von herkömmlichen Trennmethoden erhalten werden. Bei den Verbindungen der Formel (I) werden deren optische Isomere, geometrische Isomere sowie deren Mischungen sämtlich durch eine einzige Strukturformel veranschaulicht, wobei jedoch der Bereich der Erfindung in keiner Weise hierdurch eingeschränkt ist.

Als Ergebnis von umfangreichen Untersuchungen hinsichtlich der Synthese und der pharmakologischen Eigenschaften von substituierten Phenylessigsäurederivaten zur Entwicklung eines antiinflammatorischen Mittels wurde nunmehr gefunden, daß neue substituierte Phenylessigsäurederivate der vorstehenden

Formel (I) ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Aktivitäten besitzen.

Demgemäß ist es vorwiegendes Ziel der Erfindung, eine neue Klasse an substituierten Phenylessigsäurederivaten zu schaffen, die als antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Mittel verwendbar sind.

Ein weiteres Ziel der Erfindung beruht auf der Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung derartiger substituierter Phenylessigsäurederivate.

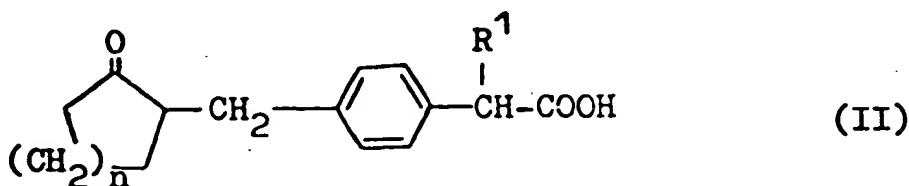
Die folgenden Verbindungen können als Beispiele für erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen genannt werden:

- 1) 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 2) 4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure
- 3) 2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 4) 4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure
- 5) 2-[4-(2-Oxocycloheptan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 6) L-Argininsalz der 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 7) L-Lysinsalz der 4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure
- 8) 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 9) 4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure
- 10) 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 11) 4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure
- 12) 2-[4-(2-Hydroxyiminocycloheptan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 13) L-Argininsalz der 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure
- 14) L-Lysinsalz der 4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure

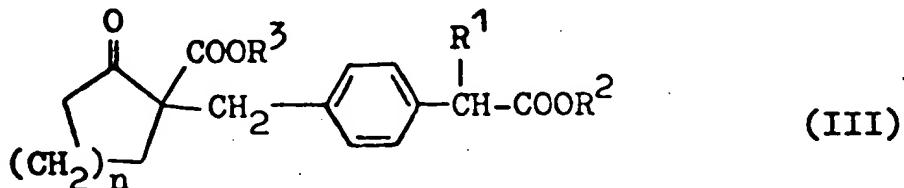
Erfindungsgemäß können die Verbindungen der vorstehenden Formel (I) nach den folgenden Verfahren erhalten werden.

Verfahren 1

Man kann eine Verbindung der vorstehenden Formel (I), worin A eine Oxogruppe bedeutet, nämlich eine Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten, indem man ein Ketodicarbonsäureestererivat der Formel



worin R<sup>1</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> eine Niedrigalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl bedeuten, hydrolysiert und danach einer Decarboxylierungsreaktion unterzieht.

Bei der Durchführung des vorstehend beschriebenen Verfahrens wird die erste Stufe der Hydrolysereaktion durchgeführt, indem man die Verbindung der Formel (III) mit einer Säure oder einer Base als Hydrolysemittel in Kontakt bringt.

Als zu verwendende Säure oder Base können ohne Einschränkung diejenigen verwendet werden, die gewöhnlich für eine Hydrolysereaktion verwendet werden, jedoch können eine Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure u.dgl., oder ein Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid,

Kaliumhydroxid u.dgl., als bevorzugte Säure bzw. Base genannt werden. Die Umsetzung wird gewöhnlich in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt und das vorzugsweise verwendete Lösungsmittel ist Wasser; ein organisches Lösungsmittel, z.B. ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder n-Propanol, ein Glykol, wie Äthylenglykol oder Diäthylenglykol, ein aliphatisches Carbonsäuredialkylamid, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid; oder eine Mischung von diesen organischen Lösungsmitteln und Wasser. Im Hinblick auf die Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung, jedoch wird gewöhnlich ein Bereich von Raumtemperatur bis 150°C verwendet. Die Reaktionszeit wird hauptsächlich in Abhängigkeit der Reaktions temperatur, des verwendeten Hydrolysemittels u.dgl. variiert, jedoch beträgt sie im allgemeinen ca. 1 bis 12 Stunden.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte hydrolysierte Produkt aus der Reaktionsmischung nach einer herkömmlichen Methode gewonnen werden. Wird beispielsweise eine Base als Hydrolysemittel verwendet, so wird die Reaktionsmischung mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, gewaschen, die wäßrige Schicht durch Zugabe einer Säure, wie Salzsäure, angesäuert und dann mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation unter Erzielung des gewünschten Produkts entfernt. Die angesäuerte wäßrige Suspension kann jedoch direkt der nachfolgenden Decarboxylierungsreaktion unterzogen werden.

Die zweite Stufe der Decarboxylierungsreaktion des so erhaltenen hydrolysierten Produkts kann durchgeführt werden, indem man in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels erhitzt.

Im Fall eines Erhitzens in Anwesenheit eines Lösungsmittels kann Wasser verwendet werden; ein organisches Lösungsmittel, z.B. ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, Cumol u.dgl.; ein Äther, wie Dioxan; oder eine Mischung

von diesen organischen Lösungsmitteln und Wasser, vorzugsweise in Anwesenheit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure u.dgl.

Im Fall eines Erhitzens in Abwesenheit eines Lösungsmittels ist es erwünscht, daß die Reaktion unter verminderter Druck unter Inertgasatmosphäre, wie unter Stickstoff, durchgeführt wird, um ein Auftreten von Nebenreaktionen zu verhindern.

Die Erhitzungstemperatur für die Reaktion beträgt vorzugsweise ca. 50 bis 200°C und die Reaktionszeit variiert hauptsächlich in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindung, der Reaktionstemperatur u.dgl., beträgt jedoch gewöhnlich ca. 15 Minuten bis 3 Stunden.

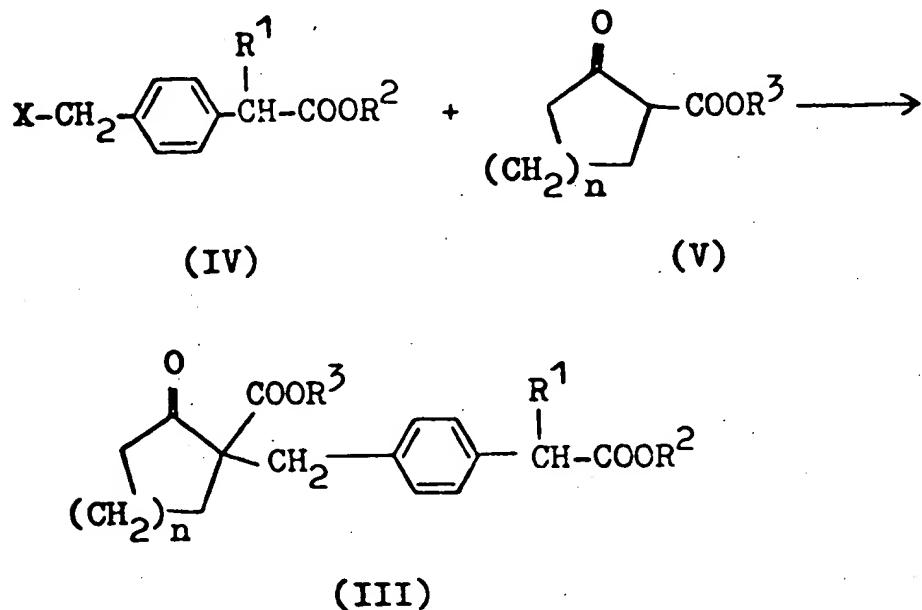
Wird eine Säure bei der erfindungsgemäßen Hydrolysereaktion verwendet, so kann die Decarboxylierungsreaktion auch zur gleichen Zeit durchgeführt werden. Hierzu wird die Reaktion vorzugsweise durchgeführt, indem man die Esterverbindung der Formel (III) in einem Äther, wie Dioxan, in Anwesenheit einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure u.dgl., erhitzt. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur von 100 bis 150°C, vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt ca. 1 bis 20 Stunden.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (II) nach einer herkömmlichen Methode gewonnen werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert, die so erhaltenen organische Schicht mit Wasser gewaschen und getrocknet und das gewünschte Produkt dann durch Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation aus dem Extrakt gewonnen.

Die so erhaltene gewünschte Verbindung kann erforderlichenfalls weiter nach einer herkömmlichen Technik, wie beispiels-

weise der Vakuumdestillation, der Säulenchromatographie oder einer Umkristallisationsmethode gereinigt und in eine Form des vorstehend genannten pharmazeutisch annehmbaren Salzes nach einem herkömmlichen Verfahren übergeführt werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können die neuen Verbindungen der vorstehenden Formel (III), die als Ausgangsverbindungen verwendet werden, z.B. nach der folgenden Reaktion hergestellt werden:



In den vorstehenden Formeln besitzen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen und X bedeutet ein Halogenatom, wie Chlor oder Brom.

Die Reaktion zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) wird nämlich durchgeführt, indem man ein Benzylhalogenidderivat der Formel (IV) mit einem Cycloalkanoncarbonsäureester-derivat der Formel (V) in Anwesenheit einer Base umsetzt.

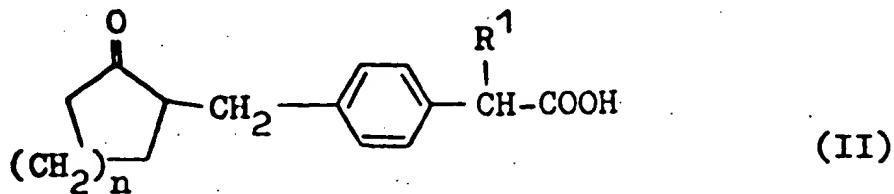
Als einzusetzende Base können ohne irgendeine spezielle Einschränkung diejenigen verwendet werden, die üblicherweise für eine Alkylierungsreaktion an einer aktiven Methylengruppe ver-

wendet werden, jedoch können bevorzugte Basen beispielsweise sein: ein Alkalimetallalkoholat, wie Natriummethylat, Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat u.dgl., ein Alkalimetallamid, wie Natriumamid, Kaliumamid u.dgl., oder ein Alkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid u.dgl. Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt und das vorzugsweise zu verwendende Lösungsmittel ist beispielsweise ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, tert.-Butanol u.dgl., ein aliphatisches Carbonsäuredialkylamid, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, ein Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan u.dgl. Hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung, jedoch wird gewöhnlich ein Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels verwendet. Die Reaktionszeit variiert in Abhängigkeit von der Art der zu verwendenden Base, der Reaktionstemperatur u.dgl., beträgt jedoch gewöhnlich 1 bis 5 Stunden.

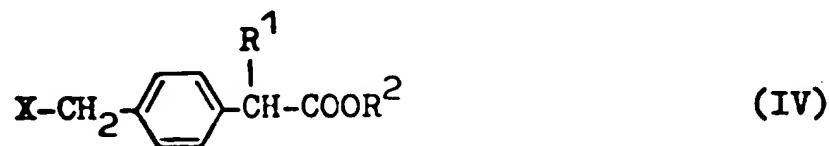
Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (III) durch Behandlung der Reaktionsmischung nach einer herkömmlichen Methode gewonnen werden und die so erhaltene Verbindung kann erforderlichenfalls weiter nach einer herkömmlichen Methode, wie beispielsweise einer Vakuumdestillation, einer Säulenchromatographie und ähnlichem gereinigt werden.

### Verfahren 2

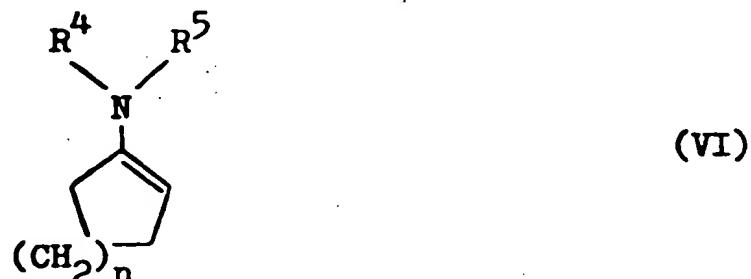
Die Verbindungen der vorstehenden Formel (I), worin A eine Oxogruppe bedeutet, nämlich die Verbindungen der Formel



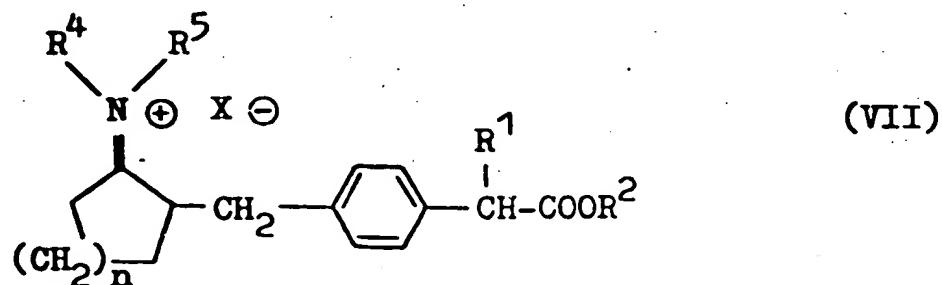
worin R<sup>1</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, können erhalten werden, indem man ein Benzylhalogenidderivat der vorstehend erwähnten Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Enaminderivat der allgemeinen Formel



umsetzt, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> einzeln eine Niedrigalkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Iso-butyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Rest eines cyclischen Amins umfassen, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthält, wie 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino u.dgl., und n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und die so hergestellte Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, hydrolysiert.

Bei der Durchführung des vorstehend beschriebenen Verfahrens wird die erste Reaktion, durch die eine Halogenidverbindung (IV) und eine Enaminverbindung (VI) kondensiert werden, durch Erhitzen in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt.

Als bevorzugt zu verwendendes Lösungsmittel können ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylool u.dgl., oder ein Äther, wie Dioxan, genannt werden und die Reaktion kann bei einer Temperatur von ca. 80 bis 140°C, vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Reaktionszeit variiert in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur u.dgl., beträgt jedoch gewöhnlich 1 bis 30 Stunden.

Die anschließende Hydrolysereaktion kann durchgeführt werden, indem man einen Rückstand verwendet, der in üblicher Weise durch Entfernen des Lösungsmittels aus der Reaktionsmischung nach Beendigung der Reaktion erhalten wird. Diese Hydrolysereaktion kann durch Inkontaktbringen der so erhaltenen Verbindung der Formel (VII) mit einer Säure oder einer Base als Hydrolysemittel durchgeführt werden.

Als einzusetzende Säure oder Base können ohne irgendeine Einschränkung diejenigen verwendet werden, die üblicherweise für eine Hydrolysereaktion verwendet werden, wobei jedoch eine Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure u.dgl., oder ein Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u.dgl., als bevorzugte Säure bzw. Base genannt werden können. Die Reaktion wird gewöhnlich in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt und das bevorzugt verwendete Lösungsmittel ist Wasser; ein organisches Lösungsmittel, wie z.B. ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder n-Propanol, ein Glykol, wie Äthylenglykol oder Diäthylenglykol; oder eine Mischung von diesen organischen Lösungsmitteln und Wasser. Hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung,

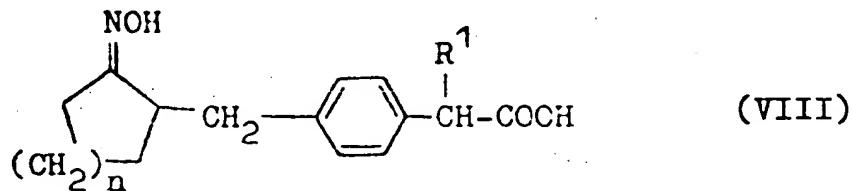
wobei jedoch gewöhnlich ein Bereich von Raumtemperatur bis zu ca. 110°C verwendet wird. Die Reaktionszeit variiert hauptsächlich in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur, des verwendeten Hydrolysemittels u.dgl., beträgt jedoch gewöhnlich ca. 10 Minuten bis 6 Stunden.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (II) aus der Reaktionsmischung nach einer herkömmlichen Methode, beispielsweise einer Methode analog zu der vorstehend für die Hydrolysereaktion des Verfahrens 1 beschriebenen Methode gewonnen werden.

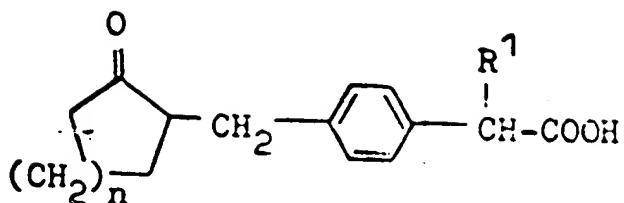
Die so hergestellte gewünschte Verbindung kann weiterhin nötigenfalls nach einer üblichen Technik, wie beispielsweise durch Vakuumdestillation, Säulenchromatographie oder eine Umkristallisationsmethode gereinigt und auch in eine Form des vorstehend genannten pharmazeutisch annehmbaren Salzes nach einem herkömmlichen Verfahren übergeführt werden.

### Verfahren 3

Die Verbindungen der vorstehenden Formel (I), worin A eine Hydroxyiminogruppe bedeutet, nämlich die Verbindungen der Formel



worin R<sup>1</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, können erhalten werden, indem man ein Ketocarbonäsäurederivat der vorstehend genannten Formel, das in dem Verfahren 1 oder 2 hergestellt wird



(II)

worin R<sup>1</sup> und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Hydroxylamin oder einem Hydroxylaminsalz in Anwesenheit einer Base umsetzt.

Bei der Durchführung des vorstehend beschriebenen Verfahrens ist das bevorzugt zu verwendende Hydroxylaminsalz dasjenige einer Mineralsäure, wie das Hydrochloridsalz, das Schwefelsäuresalz u.dgl., und die bevorzugt zu verwendende Base ist ein Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u.dgl., ein Alkalimetall- oder ein Erdalkalimetallsalz der Essigsäure, wie Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat u.dgl., oder ein Alkalimetallalkoholat, wie Natriummethylat, Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat u.dgl. Die Reaktion wird vorzugsweise durchgeführt, indem man eine Base und ein Salz des Hydroxylamins gewöhnlich in Anwesenheit eines Lösungsmittels verwendet und das bevorzugt verwendete Lösungsmittel ist Wasser; ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, tert.-Butanol u.dgl.; ein aliphatisches Carbonsäuredialkylamid, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid u.dgl.; Dimethylsulfoxid; ein Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan u.dgl.; oder ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol u.dgl. Hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung, wobei jedoch ein Bereich von Raumtemperatur bis 100°C bevorzugt angewendet wird. Die Reaktionszeit variiert in Abhängigkeit von der Art der zu verwendenden Base, der Reaktionstemperatur u.dgl., beträgt jedoch gewöhnlich 30 Minuten bis 10 Stunden.

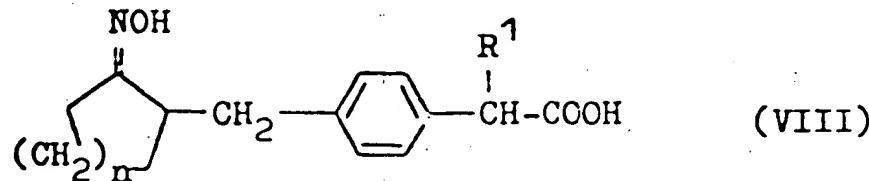
Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (VIII) aus der Reaktionsmischung nach einer herkömmlichen Methode gewonnen werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, die Mischung durch

Zugabe einer Säure, wie Salzsäure, angesäuert und mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und die gewünschte Verbindung dann durch Eindampfen des Lösungsmittels aus dem Extrakt gewonnen.

Die so erhaltene gewünschte Verbindung kann erforderlichenfalls weiter nach einer herkömmlichen Methode, wie beispielsweise einer Umkristallisationsmethode, einer Säulenchromatographie u.dgl. gereinigt und auch in eine Form der vorstehenden pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem herkömmlichen Verfahren übergeführt werden.

#### Verfahren 4

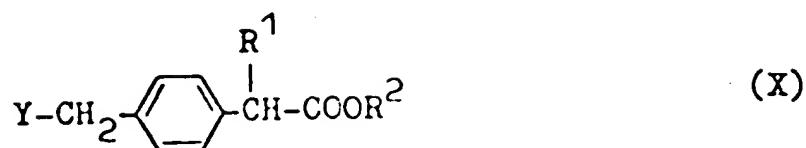
Verbindungen der vorstehenden Formel (I), worin A eine Hydroxyiminogruppe bedeutet, nämlich Verbindungen der Formel



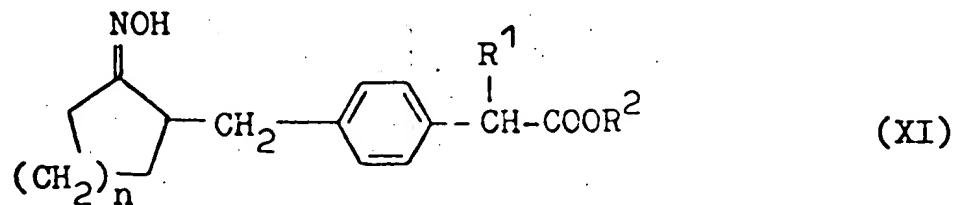
worin  $\text{R}^1$  und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, können erhalten werden, indem man ein Cycloalkanonoxim der Formel



worin n die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Organolithiumverbindung umsetzt und die erhaltene Dilithiumhydroxyiminoverbindung mit einem Phenylessigsäureesterderivat der Formel



worin  $R^1$  und  $R^2$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein Halogenatom, wie Brom oder Jod, oder einen Rest einer Sulfonsäure, wie eine Methansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet, umsetzt und anschließend das so gebildete Hydroxyimino-substituierte Phenylessigsäureesterderivat der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und n die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, hydrolysiert.

Bei der Durchführung des vorstehenden Verfahrens ist die bevorzugt für die Umsetzung einer Oximverbindung (IX) zu verwendende Organolithiumverbindung eine Niedrigalkyllithiumverbindung, wie Methylolithium, n-Butyllithium, sek.-Butyllithium oder tert.-Butyllithium, und die zu verwendende Menge liegt gewöhnlich in Bezug auf die Oximverbindung (IX) in einem zweimolaren Verhältnis vor. Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt und das bevorzugt zu verwendende Lösungsmittel ist ein Äther, wie Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxymethan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diglyme, Triglyme u.dgl. Hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung, wobei jedoch vorzugsweise ein Bereich von 0 bis 50°C verwendet wird. Die Reaktionszeit variiert in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindung (X), der Reaktionstemperatur u.dgl., wobei jedoch gewöhnlich 10 Minuten bis 1 Stunde ausreichend sind.

Nach Beendigung der Reaktion kann die Verbindung der vorstehenden Formel (XI) aus der Reaktionsmischung nach einem herkömmlichen Verfahren gewonnen werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung in eine Mischung von Eiswasser und konzentrierter Salzsäure gegossen und mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und die gewünschte Verbindung danach durch Eindampfen des Lösungsmittels aus dem Extrakt erhalten.

Die so erhaltene Verbindung (XI) kann erforderlichenfalls weiter nach einer herkömmlichen Methode, z.B. einer Umkristallisationsmethode, einer Säulenchromatographie und ähnlichem gereinigt werden, wobei sie jedoch direkt als Ausgangsverbindung für die anschließende Hydrolysereaktion verwendet werden kann.

Diese Hydrolysereaktion der Verbindung der Formel (XI) wird durch Inkontaktbringen derselben mit einer Säure oder einer Base als Hydrolysemittel durchgeführt.

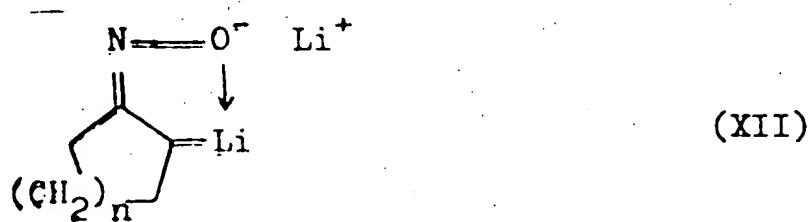
Als einzusetzende Säure oder Base können ohne irgendeine Einschränkung diejenigen verwendet werden, die gewöhnlich für eine Hydrolysereaktion verwendet werden, wobei jedoch eine Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure u.dgl., oder ein Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u.dgl., als bevorzugte Säure bzw. Base genannt werden können. Die Reaktion wird gewöhnlich in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt und das bevorzugt verwendete Lösungsmittel ist Wasser; ein organisches Lösungsmittel, z.B. ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder n-Propanol, ein Glykol, wie Äthylenglykol oder Diäthylenglykol, ein aliphatisches Carbonsäuredialkylamid, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid; oder eine Mischung von diesen organischen Lösungsmitteln und Wasser. Hinsichtlich der Reaktionstemperatur besteht keine spezielle Einschränkung, wobei jedoch gewöhnlich ein Bereich von

Raumtemperatur bis 100°C verwendet wird. Die Reaktionszeit variiert hauptsächlich in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur, dem verwendeten Hydrolysemittel u.dgl., wobei sie jedoch gewöhnlich ca. 1 bis 12 Stunden beträgt.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der vorstehenden Formel (VIII) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise gewonnen werden. Wird z.B. eine Base als Hydrolysemittel verwendet, so wird Wasser zu der Reaktionsmischung zugegeben, das organische Lösungsmittel durch Destillation entfernt und die verbliebene Schicht durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die gewünschte Verbindung kann dann entweder durch Filtrieren der in Form von Kristallen aus der angesäuerten Schicht ausgefällten Verbindung oder durch Extraktion der angesäuerten Schicht mit einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, und Abdampfen des Lösungsmittels aus dem mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakt erhalten werden.

Die so erhaltene gewünschte Verbindung (VIII) kann erforderlichenfalls weiter nach einer herkömmlichen Methode, wie beispielsweise einer Umkristallisationsmethode, einer Säulenchromatographie u.dgl., gereinigt und auch in eine Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes nach einer üblichen Technik übergeführt werden.

Die vorstehende Reaktion läuft über einen Weg ab, bei dem ein Phenylsuccinsäureesterderivat (X) mit einer Dilithiumhydroxyiminoverbindung der Formel



worin  $n$  die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, die aus

einer Oximverbindung (XI) und einer Organolithiumverbindung gebildet wird, umgesetzt wird, und es kann daher angenommen werden, daß das sogenannte Synisomere stereoselektiv als Reaktionsprodukt gebildet wird. Demgemäß liefert das vorliegende Verfahren eine ausgezeichnete präparative Methode, die dadurch gekennzeichnet ist, daß lediglich das Synstereoisomere als gewünschte Verbindung gebildet wird und weiterhin die Anzahl der Verfahren im Vergleich zu dem vorstehend erwähnten Verfahren 3 reduziert ist.

Die erfindungsgemäßen substituierten Phenylessigsäurederivate der vorstehenden Formel (I) besitzen ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Aktivitäten, wie es durch pharmakologische Untersuchungen gezeigt wurde, wobei die erhaltenen Ergebnisse nachstehend in der Tabelle beschrieben sind.

Antiinflammatorische und analgetische Aktivitäten

Arzneimittel	Inhibierung (%)	antiinflammatorische Aktivität 25 mg/kg (P.O.)	analgetische Aktivität 25 mg/kg (P.O.)
2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure	51,4		95,8
4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure	65,6		42,5
2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure	79,9		63,3
4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure	35,1		45,1
L-Arginin-salz der 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure	69,8		66,7
2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure	67,4		70,0
4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure (ein Isomeres vom F=137-139°C)	49,7		54,8
2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure	78,2		53,1
<hr/>			
Vergleichssubstanz:		30,6	37
Phenylbutazon		57,4	
		(100 mg/kg)	

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden nach den folgenden Methoden durchgeführt.

Antiinflammatorische Aktivität

Man verwendete die Carrageein-Ödem-Methode an Ratten vom Wistar-Stamm [C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss; J.Pharmacol.Exp. Therap., 141, 369 (1963)].

Analgetische Aktivität

Man verwendete die Methode des thermisch induzierten Schmerzes an Ratten vom Wistar-Stamm (Y.Iizuka, K.Tanaka; Folia Pharmacol. Jap., 70, 697 (1974)]

Wie klar aus den vorstehend beschriebenen Ergebnissen der pharmakologischen Untersuchungen ersichtlich ist, sind die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze als analgetische und antiinflammatorische Mittel verwendbar. Als Verabreichungsmethoden sind z.B. der orale Weg in Form von Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulvern oder Siruppen, und der intestinale Weg in Form von Suppositorien zu nennen. Die Dosierungseinheit variiert in Abhängigkeit der Symptome, des Alters, des Körpergewichts u.dgl. des Patienten, wobei eine gewöhnliche Einheit ca. 50 mg bis 2000 mg je Tag beim Erwachsenen beträgt und einmal täglich oder mehrmals in aufgeteilter Form am Tag verabreicht werden kann.

Die nachstehenden Beispiele und Bezugsbeispiele erläutern die Erfundung.

B e i s p i e l 1

2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man löste 20 g Äthyl-2-[4-(1-äthoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionat in 30 ml Dioxan und 100 ml

47 %-iger Bromwasserstoffsäure und kochte die Mischung 6 Stunden am Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillieren entfernt, um eine gelbe ölige Substanz zu ergeben. Das Produkt wurde einer Vakuumdestillation unterzogen, um 13,1 g der gewünschten Verbindung in Form einer ölichen Substanz zu ergeben. Siedepunkt 190 bis 195°C bei 0,3 mm Hg (Badtemperatur). Die Verbindung verfestigte sich beim Abkühlen zu Kristallen. F = 108,5 bis 111°C.

Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

ber.: C 73,14 H 7,37

gef.: C 73,19 H 7,28

### B e i s p i e l 2

#### 4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure

Man löste in einer Mischung von 20 ml 47 %-iger Bromwasserstoffsäure und 15 ml Dioxan 9,2 g Äthyl-4-(1-äthoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylacetat und kochte die Lösung 6 Stunden am Rückfluß. Das Lösungsmittel wurde dann durch Destillieren aus der Reaktionsmischung entfernt, der Rückstand in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillieren unter Erzielung einer ölichen Substanz entfernt, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, wobei man 6,0 g eines ölichen Produkts, Siedepunkt 185 bis 195°C bei 0,7 mm Hg (Badtemperatur), erhielt.

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

ber.: C 72,39 H 6,94

gef.: C 72,08 H 6,55

B e i s p i e l 3

2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man löste 13 g Äthyl-2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-2-oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionat in 200 ml 80 %-igem Äthanol, das 5 g Kaliumhydroxid enthielt, und kochte die Lösung 2 Stunden am Rückfluß. Man entfernte das Äthanol durch Destillation aus der Reaktionsmischung, fügte 100 ml Wasser zu dem Rückstand und extrahierte die Mischung mit Äther. Die wäßrige Schicht wurde unter Rühren während 1 Stunde nach Zugabe von 100 ml konzentrierter Salzsäure auf 50 bis 60°C erhitzt, mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, wobei man eine gelbe ölige Substanz erhielt, die an einer Silicagelsäule chromatographiert wurde, wodurch aus einem Eluat mit einer Mischung von Benzol : Äthylacetat = 5 : 1 eine farblose ölige Substanz erhalten wurde. Die Substanz wurde einer Vakuumdestillation unterzogen, um 4,1 g der gewünschten Verbindung in Form einer farblosen ölichen Substanz zu ergeben. Siebpunkt 190 bis 195°C bei 0,4 mm Hg (Badtemperatur). Die Verbindung verfestigte sich beim Abkühlen zu Kristallen. F = 84 bis 86°C

Analyse: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

ber.: C 73,82 H 7,74

gef.: C 73,72 H 7,58

B e i s p i e l 4

4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure

Man erhitzte eine Mischung von 6,39 g Äthyl-p-chlormethyl-phenylacetat, 4,53 g 1-Pyrrolidinyl-1-cyclohexen und 110 ml Toluol 21 Stunden zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel durch Destillation aus der Reaktionsmischung entfernt und man gab zu dem Rückstand successive Äther und 100 ml 5 %-ige Chlorwasserstoffsäure zu, rührte die Mischung

1 Stunde bei Raumtemperatur und extrahierte dann mit Äther. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation unter Erzielung einer ölichen Substanz entfernt, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, um 1,7 g des Esters der gewünschten Verbindung, Siedepunkt 165 bis 180°C bei 0,5 mm Hg (Badtemperatur), zu ergeben. 1,7 g der so erhaltenen Esterverbindung wurden unter Rückfluß in einer Mischung von 20 ml Alkohol und 20 ml wäßriger 10 %-iger Kaliumhydroxidlösung 5 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Erzielung einer ölichen Substanz eingedampft, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, wobei man 1,3 g der gewünschten Verbindung, Siedepunkt 190 bis 195°C bei 0,3 mm Hg (Badtemperatur), erhielt. Die Verbindung verfestigte sich beim Abkühlen zu Kristallen. F = 71,5 bis 72,5°C

Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

ber.: C 73,14 H 7,37

gef.: C 73,09 H 7,40

### B e i s p i e l 5

#### L-Argininsalz der 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Zu einer Lösung von 1,23 g 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure in einer Mischung von 1,6 ml Aceton und 0,5 ml Wasser fügte man tropfenweise unter Rühren 2 ml Wasser, das 0,87 g L-Arginin enthielt, rührte die Mischung 1 Stunde und entfernte das Aceton und das Wasser durch Destillation unter verminderter Druck, um 2,1 g der gewünschten Verbindung, F = 101 bis 110°C, zu erhalten.

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>

ber.: C 59,93 H 7,67 N 13,33

gef.: C 59,69 H 7,88 N 13,26

B e i s p i e l 6

2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man fügte zu einer Lösung von 1,5 g 2-[4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure in 10 ml Äthanol eine Lösung von 0,43 g Hydroxylaminhydrochlorid in 2 ml Wasser und anschließend eine Lösung von 0,76 g Natriumhydroxid in 2 ml Wasser und erhitzte die Mischung 3 Stunden zum Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen, durch Zugabe von Salzsäure angesäuert und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillieren entfernt, wobei man 1,4 g Kristalle der gewünschten Verbindung erhielt. Die Umkristallisation des Produkts aus einer Mischung von Äther-n-Hexan ergab farblose Kristalle. F = 146 bis 148°C.

Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36

gef.: C 68,83 H 7,42 N 5,39

B e i s p i e l 7

4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure

Man erhitzte eine Lösung von 1,8 g 4-(2-Oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure, 0,56 g Hydroxylaminhydrochlorid und 1,32 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 ml 80 %-igem Äthanol 2 Stunden zum Rückfluß und entfernte dann das Äthanol durch Destillieren. Die verbliebene ölige Substanz wurde in Eiswasser gegossen, die Mischung durch Zugabe von Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, wobei man Kristalle erhielt, die eine ölige Substanz enthielten. Die Umkristallisation des Produkts aus einer Mischung von Äther und n-Hexan ergab 0,32 g eines Oxims (Isomeres a). F = 137 bis 139°C.

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 67,99 H 6,93 N 5,66

gef.: C 67,81 H 6,78 N 5,61

Der durch Einengen der Mutterlauge erhaltene Rückstand wurde aus einer Mischung von Äther und n-Hexan umkristallisiert, wobei man 0,03 g eines Oxims (Isomeres b), F = 152 bis 155°C, erhielt.

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 67,99 H 6,93 N 5,66

gef.: C 68,05 H 6,80 N 5,72

### B e i s p i e l 8

#### 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man erhitzte eine Lösung von 1,3 g 2-[4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure, 0,33 g Hydroxylaminhydrochlorid und 1,6 g Natriumacetattrihydrat in 85 %-igem Äthanol unter Rühren 2 Stunden auf 70 bis 75°C und goß die Mischung in 100 ml Wasser und extrahierte mit Äther. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillieren entfernt, wobei man 1,4 g der gewünschten Verbindung erhielt, die durch Umkristallisation aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan farblose Prismen ergab. F = 143 bis 150,5°C

Analyse: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 69,79 H 7,69 N 5,09

gef.: C 69,42 H 7,67 N 4,97

B e i s p i e l 9

4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure

Man erhitzte eine Lösung von 0,64 g 4-(2-Oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenylessigsäure, 0,19 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,45 g wasserfreiem Natriumacetat in 10 ml 80 %-igem Äthanol 2 Stunden zum Rückfluß. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation entfernt, Wasser und Äthylacetat zu dem Rückstand zugegeben, die Mischung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure angesäuert, die Äthylacetatschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsrittel durch Destillation entfernt, wobei man 0,7 g der gewünschten Verbindung erhielt, die durch Umkristallisation aus Äthylacetat farblose Kristalle ergab.

F = 180 bis 184°C

Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36

gef.: C 68,81 H 7,30 N 5,41

B e i s p i e l 10

L-Argininsalz der 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man fügte zu einer Lösung von 0,87 g 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure in 10 ml Aceton 5 ml Wasser und danach eine Lösung von 0,58 g L-Arginin in 10 ml Wasser und ließ die Mischung 1 Stunde stehen. Zu der Reaktionsmischung fügte man dann 10 ml Aceton und ließ stehen, um 1,4 g der gewünschten Verbindung in Form von farblosen Prismen zu erhalten. F = 193 bis 196°C (Zersetzung)

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>

ber.: C 57,91 H 7,64 N 16,08

gef.: C 57,67 H 7,61 N 15,98

B e i s p i e l 11

2-[4-(2-Hydroxyiminocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man fügte zu einer Lösung von 2,0 g Hydroxyiminocyclopentan in 30 ml Tetrahydrofuran 28 ml einer 15 %-igen n-Hexanlösung von n-Butyllithium bei Raumtemperatur. Nachdem man die Mischung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt hatte, fügte man eine Lösung von 6,0g Äthyl-2-(4-jodmethylphenyl)-propionat in 20 ml Tetrahydrofuran zu und rührte weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung von 80 ml Eiswasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure gegossen, mit Äther extrahiert, das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, um einen Rückstand zu ergeben, zu dem 1,0 g Natriumhydroxid und 40 ml Wasser zugegeben wurden und man ließ die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Zu der Reaktionsmischung fügte man 30 ml Wasser, entfernte das Methanol durch Destillation und schüttelte die verbliebene wässrige Schicht mit Äther und säuerte danach mit Salzsäure an. Die Extraktion der angesäuerten Schicht mit Äther und die Entfärbung des Produkts durch eine Silicagelsäule ergab 2,8 g der gewünschten Verbindung, die durch Umkristallisation aus einer Mischung von Äther und n-Hexan farblose Kristalle ergab.  
F=146 bis 148°C

Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36

gef.: C 69,13 H 7,20 N 5,14

B e i s p i e l 12

2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man fügte zu einer Lösung von 3,95 g Hydroxyiminocyclohexan in 40 ml Tetrahydrofuran 45 ml einer 15 %-igen n-Hexanlösung von n-Butyllithium bei Raumtemperatur. Nachdem man die Mischung

30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt hatte, fügte man eine Lösung von 9,4 g 2-(4-Jodmethylphenyl)-propionat in 30 ml Tetrahydrofuran zu und rührte eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Man goß die Reaktionsmischung in eine Mischung von 100 Liter Eiswasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure und extrahierte mit Äther. Das so erhaltene Produkt wurde durch Chromatographie an einer Silicagelsäule gereinigt [Eluierungsmittel: Äthylacetat - Methylenechlorid (1 : 3)], um 1,0 g zurückgewonnene Ausgangsverbindung und 4,5 g der gewünschten Verbindung zu ergeben, die durch Umkristallisation aus einer Mischung von Äther und n-Hexan zu farblosen Kristallen führte. F = 102 bis 104°C

Analyse: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 71,25 H 8,31 N 4,62

gef.: C 71,00 H 8,09 N 4,51

### B e i s p i e l 13

#### 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionsäure

Man löste 3 g 2-[4-(2-Hydroxyiminocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionat und 0,8 g Natriumhydroxid in 50 ml Methanol und ließ die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Zu der Reaktionsmischung fügte man 20 ml Wasser, entfernte das Methanol durch Destillation und säuerte den Rückstand mit Salzsäure an, um Kristalle auszufällen, die durch Filtrieren gesammelt und aus einer Mischung von Äther und n-Hexan umkristallisiert wurden, wobei man 2,1 g farblose Kristalle erhielt.  
F = 148 bis 150°C

Analyse: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N

ber.: C 69,79 H 7,69 N 5,09

gef.: C 69,51 H 7,39 N 4,82

Bezugsbeispiel 1

Äthyl-2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionat

Man fügte zu 200 ml Dimethylformamid, das 6,0 g Kaliumhydroxid enthielt, 15,6 g 2-Carboäthoxycyclopentanon unter Rühren bei Raumtemperatur, um eine homogene Lösung zu erhalten. Unter Eiskühlung fügte man 25 g Äthyl-2-(p-chlormethylphenyl)-propionat tropfenweise zu und erhitzte die Mischung unter Rühren 2 Stunden auf 80°C. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, in Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, um 28 g einer ölichen Substanz zu ergeben, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, wodurch man 21 g der gewünschten Verbindung erhielt. Siedepunkt = 175 bis 178°C bei 0,5 mm Hg.

Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>

ber.: C 69,34 H 7,57

gef.: C 69,10 H 7,20

Bezugsbeispiel 2

Äthyl-2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-2-oxocyclohexan-1-yl-methyl)-phenyl]-propionat

Man fügte zu einer Mischung von 9,6 g 50 %-igem Natriumhydrid und 200 ml Dimethylformamid tropfenweise 34 g Äthyl-2-cyclohexanoncarboxylat unter Eiskühlung, rührte die Mischung bei 50°C während 30 Minuten und fügte danach unter Eiskühlung 45,3 g 2-(p-Chlormethylphenyl)-propionat tropfenweise zu und erhitzte die Mischung unter Rühren 1 Stunde auf 50 bis 60°C. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, um 69,5 g

einer ölichen Substanz zu ergeben, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, wodurch man 57 g der gewünschten Verbindung in Form einer farblosen ölichen Substanz erhielt. Siedepunkt = 200 bis 205°C bei 0,4 mm Hg.

Analyse:  $C_{21}H_{28}O_5$

ber.: C 69,97 H 7,83

gef.: C 69,85 H 7,78

Bezugsbeispiel 3

Äthyl-2-[4-(1-Äthoxycarbonyl-2-oxocyclopentan-1-yl-methyl)-phenyl]-acetat

Man rührte eine Mischung von 9,4 g Äthyl-2-cyclopentanoncarboxylat, 10,6 g Äthyl-p-chlormethylphenylacetat, 3,58 g Kaliumhydroxid und 60 ml Dimethylformamid 5 Stunden bei Raumtemperatur, 1 Stunde bei 50°C und danach über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von Essigsäure angesäuert, das Dimethylformamid durch Destillation entfernt, Wasser zu dem Rückstand zugegeben und die Mischung mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Erzielung einer ölichen Substanz eingedampft, die einer Vakuumdestillation unterzogen wurde, wobei man 12 g der gewünschten Verbindung erhielt. Siedepunkt = 180 bis 190°C bei 0,8 mm Hg.

Analyse:  $C_{19}H_{24}O_5$

ber.: C 68,65 N 7,28

gef.: C 68,41 N 7,33

Bezugsbeispiel 4

Äthyl-2-(4-jodomethylphenyl)-propionat

Nachdem man eine Lösung von 15 g Natriumjodid in 140 ml Methyl-

äthylketon 1 Stunde am Rückfluß gekocht hatte, fügte man 12,5 g Äthyl-2-(4-chlormethylphenyl)-propionat zu und kochte weitere 8 Stunden am Rückfluß. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Methyläthylketon durch Destillation aus der Reaktionsmischung unter verminderterem Druck entfernt, der Rückstand in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde successive mit Wasser und mit einer wäßrigen Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um 16,3 g der gewünschten Verbindung in Form einer ölichen, leicht gelben Substanz zu ergeben.

Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>J

ber.: C 45,30 H 4,75

gef.: C 45,12 H 4,47

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**